

AF

**DE19519056****Patent number:** DE19519056**Publication date:** 1997-01-16**Inventor:** EISENBURGER ROLF DR (DE); HOFER JOSEF DR (DE); JANK PETER DIPL CHEM DR (DE); LAICHER ARNIM DR (DE); SEIBEL KLAUS PROF DR MED (DE); STANISLAUS FRIEDRICH DR (DE)**Applicant:** KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)**Classification:****- international:** A61K9/12; A61K9/72; A61K31/135; A61K31/55; A61K9/12; A61K9/72; A61K31/135; A61K31/55; (IPC1-7): A61K9/72; A61K9/12; A61K31/135; A61K31/55**- european:** A61K9/00M20B; A61K31/645**Application number:** DE19951019056 19950524**Priority number(s):** DE19951019056 19950524**Also published as:**

WO9637198 (A1)

**Report a data error here****Abstract of DE19519056**

The description relates to the use of tri and/or tetracyclic antidepressants, especially maprotiline, for the treatment of asthma and/or respiratory conditions by inhalation, and an inhalable pharmaceutical preparation containing them.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 195 19 056 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>8</sup>:  
**A 61 K 9/72**  
A 61 K 9/12  
A 61 K 31/135  
A 61 K 31/55

②① Aktenzeichen: 195 19 056.4  
②② Anmeldetag: 24. 5. 95  
④③ Offenlegungstag: 16. 1. 97

DE 195 19 056 A 1

⑦① Anmelder:  
Klinge Pharma GmbH, 81673 München, DE

⑦④ Vertreter:  
Hoffmann, Eitle & Partner Patent- und  
Rechtsanwälte, 81925 München

⑦② Erfinder:  
Eisenburger, Rolf, Dr., 85614 Kirchseeon, DE; Hofer,  
Josef, Dr., 85567 Grafing, DE; Jank, Peter,  
Dipl.-Chem. Dr., 85649 Brunnthal, DE; Laicher, Arnim,  
Dr., 81541 München, DE; Seibel, Klaus, Prof.  
Dr.med., 82166 Gräfelfing, DE; Stanislaus, Friedrich,  
Dr., 81673 München, DE

⑥⑥ Entgegenhaltungen:  
US 52 84 133  
US 49 10 197  
US 37 11 602  
BEUMER: Arzneimittelforschung (1966) 16 (10),  
S. 1352-1353;  
WÖRNER: Therapiewoche 35 (1985), 5312-15;  
CA: Vol. 71 (1969) 111309t;  
Rote Liste 1995, ab 27001 Inhaltsverzeichnis;

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verwendung von Antidepressiva zur Behandlung von Asthma und/oder Atemwegserkrankungen mittels inhalatorischer Applikation

⑤⑦ Es wird die Verwendung von tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva, insbesondere von Maprotilin, zur Behandlung von Asthma und/oder Atemwegserkrankungen mittels inhalatorischer Applikation beschrieben, sowie eine diese enthaltende pharmazeutische Zubereitung zur inhalatorischen Applikation.

DE 195 19 056 A 1



## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Behandlung von Asthma und anderen Atemwegserkrankungen. Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung von Antidepressiva, in erster Linie Naprotilin, sowie diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wie z. B. von Asthma, auf inhalatorischem Weg.

Unter Asthma versteht man eine variable, reversible Verengung der Luftwege, die durch einen komplexen entzündlichen Prozeß in den Lungen ausgelöst wird. In den meisten Fällen entsteht dieser Prozeß dadurch, daß entsprechend sensitive atopische Menschen bestimmte Antigene einatmen (exogenes Asthma). Bei manchen Patienten wird der Prozeß jedoch durch andere Mechanismen verursacht, über die bisher wenig bekannt ist, bei denen aber keine allergische Reaktion stattfindet (spezifisches Asthma). Die Krankheit besteht daher aus zwei Komponenten, nämlich einem Spasmus der Bronchi (oder Atemröhren) und der Entzündung bzw. Schwellung der Atemröhre.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Antidepressiva ist noch nicht geklärt. Es existieren jedoch zahlreiche experimentelle Befunde, wonach die Antidepressiva in den Neurotransmitter-Stoffwechsel sowie die Neurotransmitter-Rezeptor-Wechselwirkung eingreifen.

Dies geschieht durch Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin aus dem synaptischen Spalt ins Axoplasma, außerdem blockieren sie in unterschiedlichem Ausmaß Neurotransmitter-Rezeptoren, u. a. cholinerge,  $\alpha$ -adrenerge und Histamin-Rezeptoren. Die Reuptake-Blockade ist bei den einzelnen Substanzen verschieden stark ausgeprägt.

Früher brachte man eine Hemmung des Noradrenalin-Reuptakes mit einer Antriebssteigerung, und eine Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin mit einer Stimmungsaufhellung in Zusammenhang. Eine solche Korrelation ist jedoch trotz der Übereinstimmung des Wirkungsprofils einer Reihe von Antidepressiva mit ihrer Reuptake-Beeinflussung sehr fraglich, nicht zuletzt deshalb, weil einige neuere Substanzen, wie z. B. das als Antihistaminikum und Antidepressivum wirkende Nianserin, die Neurotransmitter-Wiederaufnahme trotz guter klinischer Wirksamkeit praktisch nicht mehr unterdrücken. Mit der Beeinflussung des Neurotransmitter-Reuptakes kann somit ein antidepressiver Effekt nur teilweise erklärt werden. Dies geht auch daraus hervor, daß die Wiederaufnahmehemmung innerhalb kurzer Zeit nach Applikation, der antidepressive Effekt dagegen erst nach einer Latenz von Tagen bis Wochen eintritt. Man nimmt heute an, daß sich infolge der durch die Antidepressiva veränderten Monoamin-Konzentrationen im synaptischen Spalt sowie durch direkte Rezeptorblockade die Rezeptordichte der verschiedenen Neurotransmitter-Rezeptoren ändert (z. B. Down-Regulation von  $\beta$ -Rezeptoren, Up-Regulation von  $\alpha_1$ -Rezeptoren). Die antidepressive Wirkung wäre dementsprechend durch einen regulativen Eingriff in die zentrale noradrenerge und serotoninerge Neurotransmission zu erklären (vgl. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 6. völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage, 1991).

Naprotilin (N-Methyl-9, 10-ethanoanthracen-9 (10H) -propanamin) gehört zur Gruppe der tetracyclischen Antidepressiva.

Naprotilin ist handelsüblich zur peroralen Verabreichung in Form von Filmtabletten mit 25 bis 75 mg Wirkstoffgehalt und in Ampullen zur intravenösen Gabe erhältlich. Die Tageshöchstdosis bet. ägt ca. 150 mg.

In Kombination mit anderen Wirkstoffen wird Naprotilin für weitere Indikationen eingesetzt.

So beschreibt die JP-A-58105916 Antitumorzepeturen, die Vincristin (einen Mitosehemmer und ein Chemotherapeutikum gegen Krebs), Vinblastin (einen Mitosehemmer und ein Tumortheraeutikum) oder das antibiotisch wirkende Doxorubicin (Adriamycin) in Kombination mit Naprotilin enthalten. Wird eine solche Rezeptur Tieren mit Tumoren verabreicht, so verbessert Naprotilin die Wirkstoffakkumulation in den Tumoren und verringert die Wirkstoffresistenz auf ein Minimum. So wurde Vincristin-Sulfat in NaCl und Benzylalkohol-haltigem Wasser gelöst und mit einer Naprotilinlösung vereinigt. Durch Zugabe von Naprotilin zu Vincristin-Formulierungen verringert sich der IC<sub>50</sub> (d. h. die Wirkstoffkonzentration, die das Tumorstwachstum um 50% hemmt) gegen Naus-Aszites-Tumor in vitro von 60 auf 4,7 ng/ml.

Die US-A-4788189 beschreibt ein Verfahren zur Behandlung von Entzugserscheinungen bei Rauchern, bei denen dem Patienten eine bestimmte anfängliche Menge an Clonidin-Hydrochlorid zugegeben wird, und zwar gleichzeitig mit einem Imipramin-Derivat, um die blockierende Wirkung des Clonidin-Hydrochlorids zu verstärken; als Imipramin-Derivate werden neun chemisch verwandte Analoga genannt, unter ihnen auch Naprotilin, und insbesondere Amitriptylin.

Die US-A-4977145 beschreibt ein Verfahren zur Inhibierung oder zur Behandlung von Depressionen durch Verabreichung eines ACE-Inhibitors allein oder in Kombination mit antidepressiv wirkenden Mitteln; als antidepressiv wirkende Mittel werden unter vielen anderen, wie z. B. Lithium, Doxepin-HCl Amitriptylin-HCl usw. auch Naprotilin genannt.

Auch die EP-B-0293714 ist auf ein Verfahren zur Verwendung von calciumantagonistisch wirksamen Dihydropyridinen der dort angegebenen Formel (I) gerichtet, sowie auf antidepressive Kombinationspräparate mit überadditiv verstärkter Wirkung, die neben dem Dihydropyridin der Formel (I) einen antidepressiven Wirkstoff, unter mehreren anderen z. B. auch Naprotilin, enthalten.

Die WO-A-88/04173 beschreibt Zusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung von Fettsucht, Depressionen, Drogenmißbrauch und Narkolepsie; diese Zusammensetzungen enthalten einen Norepinephrin-Vorläufer, wie z. B. L-Tyrosin oder L-Phenylalanin, in Kombination mit einem Norepinephrin-Reuptake-Blocker, wobei als Norepinephrin-Reuptake-Blocker Desipramin, Imipramin, Amoxamin, Nortriptylin, Protriptylin und Naprotilin oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze genannt werden.

Neben den zahlreichen Patentveröffentlichungen, die die Verwendung von Naprotilin, insbesondere zusammen mit anderen, vorzugsweise ebenfalls antidepressiven Wirkstoffen, beschreiben, existieren auch einige Patentveröffentlichungen, die die Formulierung von Naprotilin, vorzugsweise in Kombination mit anderen



Wirkstoffen, beschreiben.

So beschreibt die EP-A-0408496 eine feste pharmazeutische Darreichungsform in Form einer Retardformulierung, aus der der aktive Wirkstoff bzw. das Wirkstoffgemisch annähernd pH-unabhängig und auch unabhängig von Enzymen der umgebenden Flüssigkeit auf ganz bestimmte und gezielte Weise abgegeben werden kann; unter den zahlreichen Wirkstoffen, die für eine solche Retardformulierung verwendet werden können, werden u. a. auch Antidepressiva, wie z. B. Naprotilin, genannt.

Nach der WO-A-93/07860 soll eine Überdosierung psychotroper Arzneimittel durch Zusammensetzungen, mit denen die Freisetzungsrates modifiziert werden kann, verhindert werden. In diesen Zusammensetzungen sind die psychotropen Wirkstoffe, unter denen auch tricyclische und tetracyclische antidepressive Mittel, wie Clomipramin, Desipramin, Naprotilin, Amitriptylin, Imipramin usw. genannt sind, an Ionenaustauscher angelagert, wodurch die toxischen Nebenwirkungen, insbesondere bei einer Überdosierung der Mittel, verringert werden soll.

Aufgabenstellung der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung weiterer Verwendungsmöglichkeiten für Antidepressiva und insbesondere für Naprotilin, sowie dafür geeigneter pharmazeutischer Zubereitungen.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva und/oder einem physiologisch annehmbaren Salz davon als Wirkstoff zur inhalatorischen Applikation zur Behandlung von Asthma und/oder Atemwegserkrankungen. Es können auch zwei oder mehrere dieser Wirkstoffe in Kombination eingesetzt werden.

Weiterer Gegenstand ist die Verwendung von tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva und/oder einem physiologisch annehmbaren Salz davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur inhalatorischen Behandlung von Asthma und/oder Atemwegserkrankungen, d. h. durch Verabreichung mittels Inhalation.

Weiterer Gegenstand ist eine pharmazeutische Zubereitung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie tri- und/oder tetracyclische Antidepressiva, und insbesondere Naprotilin, oder ein physiologisch annehmbares Salz davon zusammen mit zur Verabreichung mittels Inhalation geeigneten und dafür üblichen Trägern und/oder Verdünnern enthält.

Geeignete physiologisch annehmbare Salze der tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva sind von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitete Säureadditionssalze, wie z. B. insbesondere Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Maleat, Tartrat, Citrat, Benzoat, 4-Methoxybenzoat, 2- oder 4-Hydroxybenzoat, 4-Chlorbenzoat, p-Toluolsulphonat, Methanosulphonat, Ascorbat, Salicylat, Acetat, Fumarat, Succinat, Lactat, Glutarat, Gluconat, Tricarballoylat.

Die Verabreichung der Zusammensetzungen mittels Inhalation erfolgt erfindungsgemäß auf konventionellen, für derartige Verabreichungen üblichen Wegen, z. B. in Form eines handelsüblichen Dosieraerosols oder in Kombination mit einem Spacer. Beim Dosieraerosol wird ein Dosierventil mitgeliefert, mit dessen Hilfe eine dosierte Menge der Zusammensetzung verabreicht wird. Zum Versprühen vorgesehene Zusammensetzungen können beispielsweise als wäßrige Lösungen oder Suspensionen formuliert und mittels eines Zerstäubers verabreicht werden. Aerosol-Sprühformulierungen, bei denen die Wirkstoffe entweder mit einem oder zwei Stabilisatoren in einem Treibmittel suspensiert werden (z. B. Tetrafluorethan (HFC 134a) und/oder Heptafluorpropan (HFC 227) können ebenfalls verwendet werden.

Zur Verabreichung mittels Inhalation bzw. Insufflation können die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung auch in Form von Trockenpulver-Zusammensetzungen formuliert werden, z. B. als Wirkstoff-Softpellets oder als Wirkstoff-Pulvermischung mit einem geeigneten Trägerstoff, wie z. B. Lactose und /oder Glucose. Die Pulverzusammensetzungen können als Einmaldosis oder als Mehrfachdosis formuliert und verabreicht werden.

Die pharmazeutische Zubereitung enthält die tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva vorzugsweise in einer zur Behandlung der spezifischen Asthma- und/oder Atemwegserkrankung für eine Einzeldosis ausreichend wirksamen Menge. Die verabreichte Menge, insbesondere die jeweils zu verwendende Einzel- und/oder Tagesdosis richtet sich insbesondere nach Verabreichungsmethode, dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, und ist vom Arzt entsprechend der Schwere und Art der Erkrankung festzulegen. In der Regel enthalten die pharmazeutischen Zubereitungen das Naprotilin und/oder das physiologisch annehmbare Salz davon in einer Menge zwischen 0,01 und 3,0 mg, wobei diese Menge auch auf mehrere Einzelgaben verteilt sein kann, oder auch, je nach der Schwere der Erkrankung, mehrfach appliziert werden kann. Die Tagesdosis beträgt vorzugsweise 0,1–0,3 mg/kg/Tag, gegebenenfalls auf einzelne Gaben verteilt. Die Dosis pro Sprühstoß (Einmaldosis) kann 0,1 bis 5 mg betragen, und liegt vorzugsweise bei 0,1–2 mg.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen werden vorzugsweise mittels eines Dosieraerosols oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung verabreicht.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können neben den tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva als Wirkstoff auch noch weitere damit koinpatible Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung von Asthma- oder Atemwegserkrankungen, enthalten.

Als geeigneten Träger und/oder Verdünnern enthalten die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise ein Treibgasaerosol, wie z. B. insbesondere Tetrafluorethan und/oder Heptafluorpropan. Zweckmäßigerweise können die Treibgasaerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z. B. Isopropylmyristat, Polyoxethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantriöleat, Lecithine, Ölsäure.

Die pharmazeutischen Zubereitungen in Form von Trockenpulver-Dosieraerosolen enthalten vorzugsweise Glucose und/oder Lactose als Trägersubstanz.

Tri- und/oder tetracyclische Antidepressiva, wie sie erfindungsgemäß verwendet werden, sind insbesondere Imipramin, Desipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Protryptilin, Trimipramin, Amoxapin und/oder insbesondere Naprotilin.

O. Wörner, Therapiewoche 35 (1985) 5312–5315 beschreibt die Therapie von Asthma mittels Naprotilin durch Applikation von Infusionen (physiologische Kochsalzlösung), und nachfolgender oraler Therapie.



Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Naprotilin und andere tri- und tetracyclische Antidepressiva nach einer inhalatorischen Applikation eine spasmolytische und antientzündliche Wirkung auf das bronchiale System haben; dies muß als um so überraschender angesehen werden, weil die bei O. Wörner, Lc. nach peroraler Verabreichung beschriebene antiasthmatische Wirksamkeit von Naprotilin seiner sedierenden und anxiolytischen Wirkung über das zentrale Nervensystem zugeschrieben wurde; danach wäre aber zu folgern, daß eine Applikation von Naprotilin durch Inhalation sinnlos wäre.

Mit der vorliegenden Erfindung wird deshalb eine Therapiemethode zur Behandlung von Asthma und anderen Atemwegserkrankungen bereitgestellt, die aufgrund der geringen erforderlichen effektiven Dosis ein einfaches Behandlungsverfahren darstellt, das insbesondere im akuten Fall, also während eines asthmatischen Anfalles, vom Patienten selbst leicht und sicher angewendet werden kann. Darüberhinaus lassen sich aufgrund einer lokalen Anwendung als Aerosol systemische Nebenwirkungen weitgehend vermeiden oder reduzieren.

Als Applikatoren zur Inhalation der das Naprotilin enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich im allgemeinen alle Applikatoren, die sich für Dosieraerosole oder eine Trockenpulver-Dosierformulierung eignen, wie z. B. für den Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum übliche Applikatoren, oder auch unter einem Treibgas zur Abgabe eines Sprays (als Dosieraerosol oder Trockenpulver-Dosierformulierung) stehende Geräte, wie sie ebenfalls für Inhalationen im Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum Verwendung finden.

Eine weitere Ausführungsform kann auch darin bestehen, daß man eine wässrige Maprotilinlösung, die gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Additive enthält, mittels eines Ultraschallverneblers appliziert, wie er z. B. im nachfolgenden Beispiel 1 beschrieben und als Teil der Fig. 1 schematisch dargestellt wird.

Die nachfolgenden Beispiele sollen nun, zusammen mit den Fig. 1 bis 6, die Erfindung näher erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

In den Figuren bedeuten:

Fig. 1 eine schematische Darstellung der Versuchsanordnung zur Beamtung der Tiere mit Applikation von Aerosolen, erzeugt durch Ultraschallverneblung und gleichzeitiger Messung des pulmonalen Beatmungsdruckes;

Fig. 2 eine schematische Darstellung der Versuchsprotokolls zur Histamin-induzierten Bronchokonstriktion (Applikation von Naprotilin als Aerosol);

Fig. 3 eine schematische Darstellung der Versuchsprotokolls zur Serotonin (5-HT)-induzierten Bronchokonstriktion (Applikation von Naprotilin als Aerosol);

Fig. 4 die Zeiteinwirkungskurve der bronchospasmolytischen Wirkung von Maprotilin-Aerosolen (0.1%, 3 min, N = 6) auf die Histamin-induzierte Bronchokonstriktion am narkotisierten Meerschweinchen;

Fig. 5 die Zeiteinwirkungskurve der bronchospasmolytischen Wirkung von Maprotilin-Aerosolen (0.1%, 3 min, N = 6) auf die Serotonin-induzierte Bronchokonstriktion am narkotisierten Meerschweinchen; und

Fig. 6 die beobachteten Plasmaspiegel von Naprotilin nach trachealer/pulmonaler Applikation einer 0.3% igen Maprotilin-HCl-Lösung mittels Ultraschallvernebler über 10 min. Ende der Verneblung = Zeitpunkt 0.

#### Versuchsdurchführungen

(a) Hemmung der Bronchokonstriktion am narkotisierten Meerschweinchen durch Naprotilin per Inhalationem:

Männliche und weibliche Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 400–500 g wurden in nüchternem Zustand durch ip. Applikation von 1,2 mg/kg Urethan narkotisiert. Anschließend wurde bei den Tieren eine Trachealkantile eingebunden und an eine Atempumpe angeschlossen. Die Beatmung erfolgte volumenkonstant. Zur Unterdrückung der Spontanatmung wurden die N. vagi durchgetrennt. Für die Applikation der Agonisten wurde die V. jugularis kanüliert. Die Applikation der wässrigen Maprotilinlösung erfolgte über einen Ultraschallvernebler, welcher in das Beatmungssystem integriert wurde (siehe Fig. 1). Bei gleichgehaltenem Volumen der künstlichen Beatmung unter Erhaltung der natürlichen Lungendurchblutung zeigen sich Kapazitätsänderungen in den Luftwegen durch Kontraktion oder Erschlaffung der Bronchialmuskulatur in einer Steigerung bzw. Senkung des pulmonalen Beatmungsdruckes, welcher über einen Druckaufnehmer im Seitenschluß gemessen wurde (siehe Fig. 1).

Der Versuchsablauf mit dem jeweiligen bronchokonstriktorisch wirksamen Mediator ist aus den Versuchsprotokollen in Fig. 2 und 3 ersichtlich. Histamin und Serotonin wurden in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in einem Volumen von 0.1 ml/100 g Körpergewicht intravenös appliziert.

Ausgewertet wurden die Veränderungen des pulmonalen Beatmungsdruckes durch Applikation des Agonisten (Histamin, Serotonin) vor und nach der Behandlung mit Maprotilin-Aerosolen. Daraus errechnen sich die Prozent Spasmyse zu den verschiedenen Zeitpunkten (siehe Fig. 4 und 5).

Die graphischen Darstellungen in Fig. 4 und 5 zeigen für die Maprotilin-Aerosole eine ausgeprägte bronchospasmolytische Wirkung, wenn auch mit unterschiedlicher Dauer, gegen die verschiedenen Bronchokonstriktoren.

Die bronchospasmolytische Wirkung erreicht ein Maximum von 92,5 + 2,9% gegen Histamin und von 93,2 + 5,2% gegen Serotonin. Im Vergleich dazu ist mit Theophyllin nach systemischer Applikation in therapeutischer Dosierung von 5.6 mg/kg (unter gleichen Versuchsbedingungen wie für Naprotilin beschrieben) ein bronchospasmolytischer Effekt von 58.3% zu erreichen.

(b) Hemmung der Bradykinin-induzierten Hyperreaktivität am narkotisierten Meerschweinchen durch Naprotilin per Inhalationem

Bei diesen Untersuchungen waren Versuchsanordnung und Präparation des Tieres die gleichen wie unter Punkt (a) beschrieben. Die Hyperreaktivität der Atemwege wurde durch die entzündliche Wirkung von Bradykinin (40 µg/kg/h iv.) induziert. Ausgewertet wurde der Anstieg der Bronchialhyperreaktivität bei einer Gruppe von



Kontrolltieren im Vergleich zu Gruppen von Tieren, welche mit Maprotilin-Aerosolen vorbehandelt wurden.

Die Hemmung der entzündungsbedingten bronchialen Hyperreaktivität durch Behandlung mit Maprotilin-Aerosolen erreicht ein Maximum von 85,6%. Theophyllin hingegen erreicht nach systemischer therapeutischer Dosierung von 6 mg/kg eine entzündungshemmende Wirkung in der Bradykininhyperreaktivität von nur 48,8%.

Die ausgezeichnete Maprotilin-Wirksamkeit als Aerosol ist auch vorteilhaft, da bei einer lokalen Anwendung (direkt am Wirkort) nur sehr geringe systemische Nebenwirkungen zu erwarten sind. In der oben genannten Aerosolbehandlung (0,3% ige Naprotilin HCl Lösung mittels Ultraschallvernebler über 10 Minuten) werden nur Plasmaspiegel von 120,7 ng/ml erreicht, im Vergleich zu den therapeutisch wirksamen Konzentrationen von 200–300 ng/ml Naprotilin als Antidepressivum (Fig. 6).

Der derzeitige Stand des Wissens zu Naprotilin ließ eine bronchospasmolytische und antientzündliche Wirkung des Pharmakons per Inhalationem nicht erwarten.

Die hier beschriebenen Ergebnisse zeigen jedoch, daß Naprotilin oder dessen Salze als Aerosol verabreicht zur Behandlung von Asthma bronchiale in besonderer Weise geeignet ist.

Die Einmaldosis Naprotilin zur Inhalation liegt in der Regel im Bereich von 0,1 bis 5 mg/kg, und vorzugsweise von 0,1–2 mg/kg.

Die Beispiele 1 bis 4 beschreiben die Zusammensetzung und Herstellung von Dosieraerosolen.

Beispiel 1 – Dosieraerosol

<u>Wirkstoff</u>	<u>Soll pro Hub</u>	<u>Pro Aerosol</u> <u>% w/w</u>
Maprotilin HCl	0,500 mg	0,66 %
Stabilisator	0,075 mg	0,10 %
HFC 134a	75,500 mg	99,24 %

Beispiel 2 – Dosieraerosol

<u>Wirkstoff</u>	<u>Soll pro Hub</u>	<u>Pro Aerosol</u> <u>% w/w</u>
Maprotilin HCl	0,250 mg	0,33 %
Stabilisator	0,038 mg	0,05 %
HFC 134a	75,500 mg	99,62 %

Beispiel 3 – Dosieraerosol

<u>Wirkstoff</u>	<u>Soll pro Hub</u>	<u>Pro Aerosol</u> <u>% w/w</u>
Maprotilin HCl	0,500 mg	0,63 %
Stabilisator	0,075 mg	0,09 %
HFC 227	79,180 mg	99,2 %



## Beispiel 4 – Dosieraerosol

Wirkstoff	Soll pro Hub	Pro Aerosol % w/w
Maprotilin HCl	0,250 mg	0,32 %
Stabilisator	0,038 mg	0,05 %
HFC 227	79,180 mg	99,63 %

In den Beispielen 1 bis 4 wird mikronisiertes Maprotilin-HCl nach vorheriger Dispersion in einer geringen Menge Stabilisator in ein Suspensionsgefäß gegeben, in dem sich die Bulkmenge der Treibgaslösung befindet. Die entstehende Suspension wird mittels eines geeigneten Rührsystems (z. B. Hochleistungsmischer oder Ultraschall-Mischer) so lange dispergiert, bis eine ultrafeine Dispersion entsteht. Die Suspension wird dann kontinuierlich in einem für kalte Treibmittel- oder Druckfüllungen geeignete Abfüllgerät rezykliert. Alternativ kann die Suspension auch in einer geeigneten gekühlten Stabilisatorlösung in HFC 134a/227 hergestellt werden.

Die Beispiele 5 bis 7 beschreiben die Zusammensetzung und Herstellung von Dosier-Trockenpulverformulierungen

## Beispiel 5 – Dosier-Trockenpulverformulierung

Wirkstoff	mg/Dosis
Maprotilin (als Hydrochlorid)	0,500 mg

## Beispiel 6 – Trockenpulver-Dosierformulierung

Wirkstoff	mg/Dosis
Maprotilin Hydrochlorid	0,500 mg
Lactose Ph.Eur.	bis 2,5 mg oder bis 5,0 mg

## Beispiel 7 – Trockenpulver-Dosierformulierung

Wirkstoff	mg/Dosis
Maprotilin Hydrochlorid	0,250 mg
Lactose Ph.Eur.	bis 2,5 mg oder bis 5,0 mg

Im Beispiel Nr. 5 wird der Wirkstoff nach Mikronisierung unter Zugabe von Wasserdampf als Pellets mit einem MMAD zwischen 0.1 und 0.3 mm Durchmesser formuliert und über einen Mehrdosen-Pulver-Applikator zur Anwendung gebracht.

In den Beispielen 6 und 7 wird der Wirkstoff mikronisiert und Bulkmaterial mit der Lactose in den angegebenen Mengen vermischt und anschließend in einen Mehrdosen-Pulverinhalator gefüllt.



## Patentansprüche

1. Verwendung von tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva und/oder einem physiologisch annehmbaren Salz davon zur Behandlung von Asthma und/oder Atemwegserkrankungen mittels inhalatorischer Applikation. 5
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Antidepressivum Naprotilin verwendet.
3. Verwendung von tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva und/oder einem physiologisch annehmbaren Salz davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur inhalatorischen Behandlung von Asthma und/oder Atemwegserkrankungen. 10
4. Pharmazeutische Zubereitung zur inhalatorischen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß sie tri- und tetracyclische Antidepressiva zusammen mit zur Verabreichung mittels Inhalation geeigneten und dafür üblichen Trägern und/oder Verdünnern enthält.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antidepressivum Naprotilin. 15
6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 4 oder 5 zur Verabreichung mittels Dosieraerosol oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Dosiereinheit zur Einzelverabreichung 0.01 bis 3.00 mg, bzw. 0.1—0.3 mg Naprotilin und/oder einem physiologisch annehmbaren Salz davon enthält. 20
8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der geeignete Träger und/oder Verdünner ein Treibgasaerosol ist.
9. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgasaerosol Tetrafluorethan und/oder Heptafluorpropan ist.
10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgasaerosol oberflächenaktive Hilfsstoffe enthält. 25
11. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Trockenpulver-Dosierformulierung Glucose und/oder Lactose enthält.

---

Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen

---

30

35

40

45

50

55

60

65





- Leerseite -

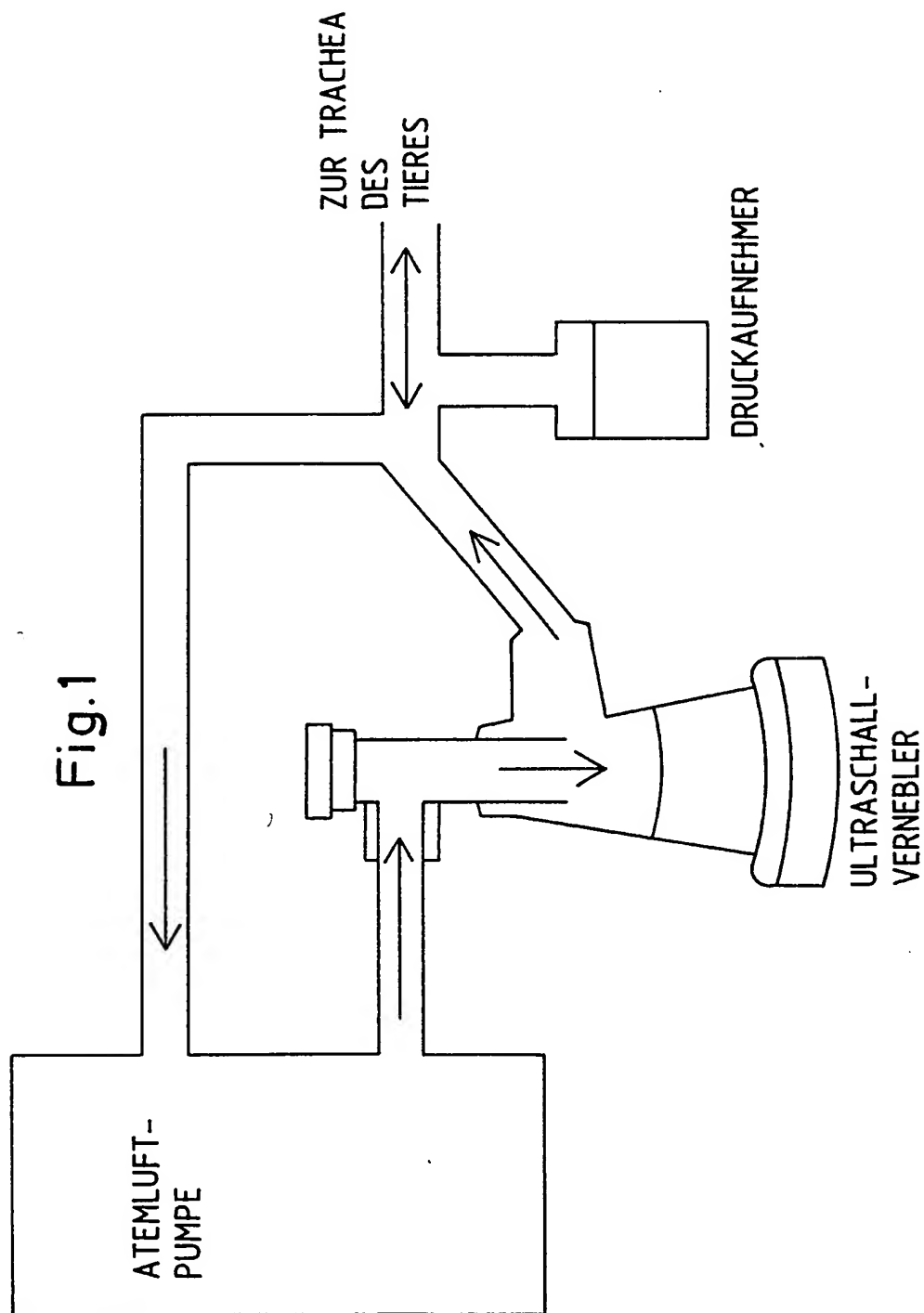


Fig. 2

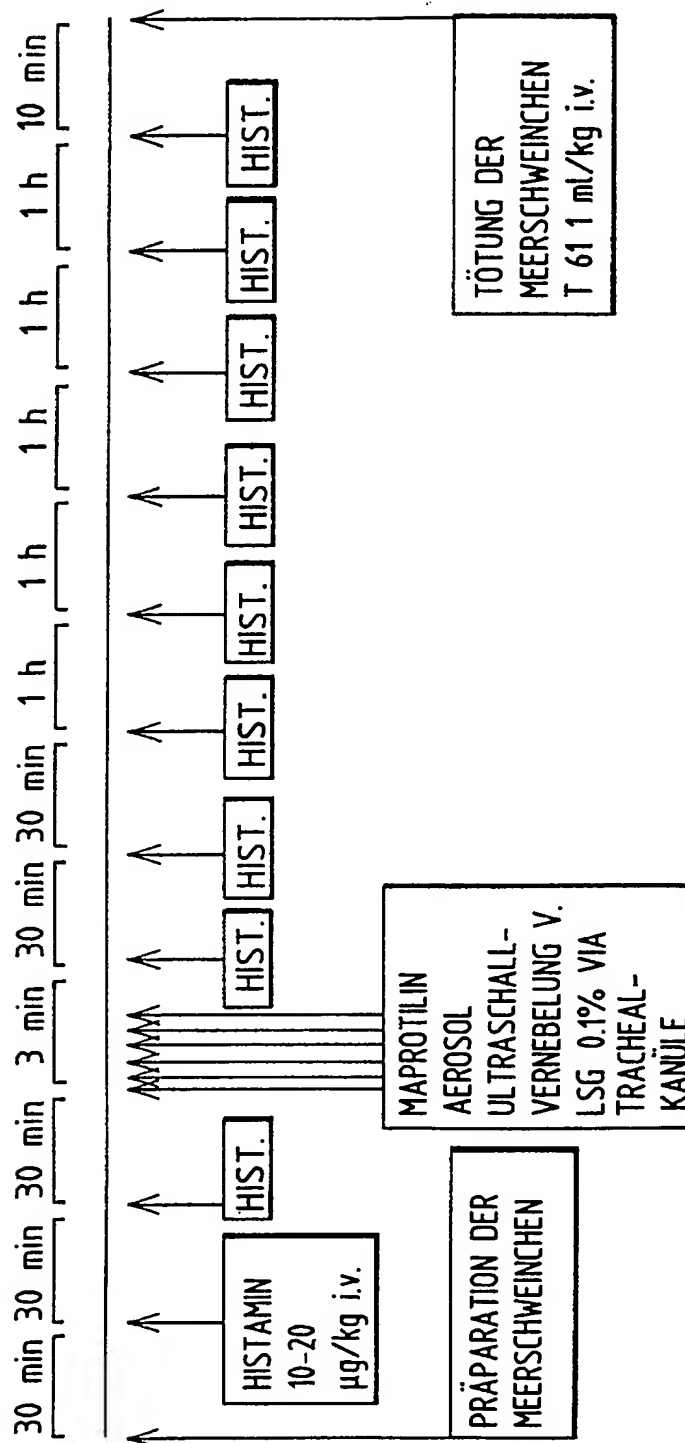


Fig. 3

